

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.423.1.18.2023
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Crysvida (burosumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Michał Opuchlik

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: **w dniu 31.07.2023r.**

Wniosek o objęcie refundacją leku Crysvida (burosumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) (ICD 10 E.83.3)”

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości
-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022, poz. 2561 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz.2561 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Jestem Pełnomocnikiem Wnioskodawcy w tym postępowaniu, jestem Pełnomocnikiem spółki z ograniczoną odpowiedzialnością, która świadczy doradctwo w zakresie refundacji leków

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

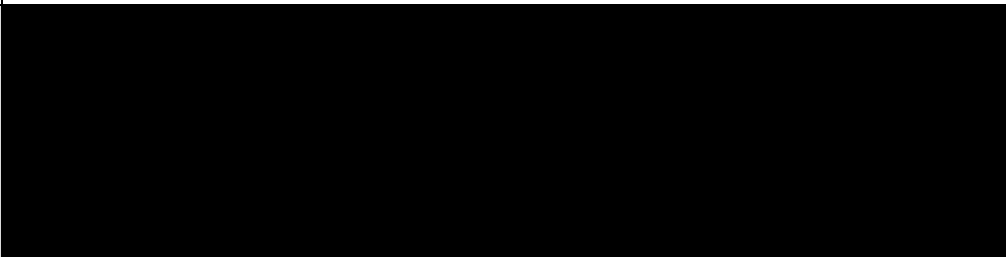
.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.3. (str. 50)	<p>Uwaga: Warto również zauważyć, iż w opublikowanych dotychczas badaniach (najdłuższe okresy obserwacji ok. 3 lat) brak jest długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa burosumabu oraz danych dotyczących wpływu na odległe powikłania XLH.</p> <p>Odpowiedź: Tak jak zauważono w raporcie przedłożono wyniki badań z okresem obserwacyjnym wynoszącym ok. 3 lat. Tak długi okres obserwacji wydaje się być wystarczającym do wykazania, że korzyść kliniczna burosumabu utrzymuje się w czasie. W badaniach CL201 i CL205 skuteczność burosumabu w leczeniu krzywicy określona za pomocą całkowitego wyniku wg RSS utrzymywała się do 160. tyg. Ponadto w badaniach CL201 i CL205 obserwowano korzystny wpływ burosumabu na stężenie i wydalanie fosforanów. Średnie stężenie fosforu w 40. tygodniu było powyżej dolnej granicy normy i utrzymywało się do 160 tygodnia.</p> <p>Głównym celem terapii burosumabem u dzieci z XLH jest wyleczenie lub znaczne zmniejszenie nasilenia choroby, ułatwienie odpowiedniego wzrostu kości, poprawa jakości życia, funkcjonowania fizycznego i mobilności. W przypadku przywrócenia homeostazy fosforanowej uzasadnione jest założenie, że zmniejszenie nasilenia krzywicy w dzieciństwie (skutkujące prawidłowym rozwojem szkieletu) zostanie utrzymane w dalszych latach życia, zapewniając długoterminowe korzyści w dorosłym życiu. Efekty leczenia osiągnięte w dzieciństwie sprzyjają uniknięciu powikłań w wieku dorosłym.</p> <p>Wpływ prawidłowego leczenia dziecka z XLH na jego stan zdrowia w okresie dorosłości opisano także w publikacji <i>Glorieux 2022</i>, w której to stwierdzono, iż interwencja polegająca na przywróceniu poziomu fosforanów we wczesnym okresie życia podczas krytycznych etapów rozwoju szkieletu u dzieci z XLH może zoptymalizować wzrost i zapobiec lub zmniejszyć deformacje kości w dzieciństwie. Zdrowsza struktura kości wraz z lepszą funkcją mięśni prowadzi do aktywności fizycznej poprawiającej zdrowie układu mięśniowo-szkieletowego przez całe życie.</p> <p>W opinii specjalisty od spraw szkieletu – profesora Colina Farquharsona z Uniwersytetu w Edynburgu – normalizacja stężenia FGF23, a tym samym przywrócenie poziomu fosforanów u dzieci leczonych burosumabem pozwoli na właściwą mineralizację nowoutworzonej macierzy kostnej oraz prawidłowy proces tworzenia kości na płytce wzrostowej. Pozwoli to wyeliminować typowe objawy XLH, a gdy dziecko przejdzie przez okres dojrzewania i wejdzie w dorosłość, jego kości będą w pełni zmineralizowane, urosną do swojego maksymalnego potencjału, a ich kształt i struktura będą prawidłowe. Odstawienie leczenia burosumabem u młodych dorosłych prawdopodobnie spowoduje stopniowy powrót osteomalacji, ale nie krzywicy. Gdy płytka wzrostowa ulegnie zrośnięciu i wzrost zostanie zatrzymany, powrót wysokiego poziomu FGF23 i niskiego poziomu fosforanów nie może skutkować wygięciem kości długich i upośledzeniem ruchomości typowym dla krzywicy u dzieci. W związku z powyższym bolesne objawy występujące u dorosłych z XLH są spowodowane deformacjami kości i związanym z nimi zapaleniem stawów, a nie osteomalacją <i>per se</i>.</p>
Rozdział 5.3.1. (str. 64)	

Rozdział 5.3.2. (str. 65)	<p>Uwaga: <i>Podsumowując, z uwagi na brak danych dotyczących jakości życia pozwalających na bezpośrednio oszacowanie wartości użyteczności na podstawie badań z udziałem opiekunów chorych/chorych na XLH oraz fakt, iż wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej mogą nie odpowiadać populacji polskiej należy wskazać na niepewność uwzględnionych wartości.</i></p> <p>Odpowiedź: [redacted] [redacted] [redacted] Wnioskodawca nie może odpowiadać za fakt, iż w domenie publicznej nie są dostępne badania opracowane z udziałem opiekunów czy samych chorych na XLH pozwalające oszacować jakość życia chorych w populacji polskiej czy też w stanach charakterystycznych dla XLH. Niepewność dotycząca uwzględnionych danych jest stałym elementem każdej analizy i każdego parametru modelu farmakoekonomicznego. [redacted] [redacted]</p>
Rozdział 5.3.2. (str. 65)	<p>Uwaga: <i>Pismem z dnia 31 maja 2023 r., znak: T.423.1.18.2023.12.KO Agencja wystąpiła do MZ z prośbą o dane dotyczące produktów leczniczych podlegających refundacji w ramach importu docelowego sprowadzanych we wskazaniu hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (krzywica hipofosfatemiczna) dla pacjentów do 18 r.ż. Bazując na otrzymanej odpowiedzi, oprócz produktów One-Alfa oraz Reducto Specjal w ramach importu docelowego we wnioskowanym wskazaniu w okresie d 1 stycznia 2021 r. do 12 czerwca 2023 r. sprowadzono również następujące produkty: Alpha D3 0,5 µg op. 30 kapsułek, Phosphoneuros op. 120 ml, Alfacalcidiol 0,25 µg op.100 kapsułek, Alfacalcidiol 0,5 µg op.100 kapsułek, Alfacalcidiol 1 µg op.100 kapsułek., których zastosowanie mogłoby zostać uwzględnione w analizie wnioskodawcy.</i></p> <p>Odpowiedź: Wnioskodawca uwzględnił w obliczeniach produkty sprowadzane w ramach importu docelowego, dla których w domenie publicznej dostępne były dane dotyczące ich kosztów. Dane dotyczące cen produktów sprowadzanych w ramach importu docelowego nie są bowiem publikowane w sposób systematyczny, mogą one pojawić się przy różnego rodzaju opracowaniach AOTMiT, natomiast ich zakres nie jest ściśle określony. Należy jednak podkreślić, że zarówno koszt jak i sposób finansowania produktów stosowanych w ramach suplementacji fosforanów oraz witaminy D został przetestowany w analizie wrażliwości. [redacted] [redacted]</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.